S. Gall
1971

Aus der Hautklinik der Universität des Saarlandes Homburg/Saar
(Direktor: Professor Dr. med. F. NÖDL)

METHODENKRITISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN WERT DES ZINK-NACHWEISES IN LEUKOCYTEN FÜR DIE FRÜHERKENNUNG MALIGNER HAUTTUMOREN

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Siegfried Gall

197o

DEKAN: Professor Dr. med. G. DHOM
REFERENT: Privatdozent Dr. med. H. ZAUN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die Promotionsprüfung erfolgte am 3. Februar 1971.

MEINEN LIEBEN ELTERN IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2. METHODIK	4
3. UNTERSUCHUNGSGUT	7
4. ERGEBNISSE UND BESPRECHUNG	9
5. ZUSAMMENFASSUNG	27
LITERATURVERZEICHNIS	28

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Es wurde schon mehrfach versucht, eine Methode zu finden, die eine sichere Diagnose des Krebses, möglichst im Frühstadium maligner Entartung, aufgrund von Stoffwechselveränderungen im Blut erkrankter Patienten erlaubt. Dabei zeigte sich, daß bei einigen malignen Tumoren und Systemerkrankungen des RES eine Veränderung im Zinkstoffwechsel sowohl im Serum als auch in Erythrocyten und Leukocyten auftritt. Bei Patienten mit diesen Geschwülsten wurde ein Anstieg des Erythrocytenzinks festgestellt, während der Zinkgehalt der Leukocyten und des Serums erniedrigt war (GIBSON, VALLEE, FLUHARTY and NELSON, 195o, DENNES, TUPPER and WORMALL, 1961, 1962; SZMIGIELSKI and LITWIN, 1965; WOLFF, 1954, 1956). Zur quantitativen Zinkbestimmung auf chemischer Basis bedarf es allerdings einer sehr aufwendigen und schwierigen Methodik.

1953 berichteten MAGER, Mc NARY und LIONETTI über ein Verfahren, mit dem es möglich ist, histochemisch mit Dithizon Zink im Gewebe darzustellen. 1957 zeigte Mc NARY, daß, wenn bei Blutausstrichen diese Färbemethode angewandt wurde, bei Leukosen der relative Zinkgehalt der spezifischen Granula neutrophiler Leukocyten gegenüber dem Normbereich

signifikant erniedrigt ist. Spätere Untersuchungen zeigten dasselbe Verhalten auch bei Trägern verschiedener Malignome, während dies bei anderen Krankheiten nicht beobachtet wurde. Es bot sich also hiermit eine einfach durchzuführende Laboruntersuchung für die frühzeitige Krebsdiagnostik an (SZMIGIELSKI and LITWIN, 1964; BRUNNER, FRÜHWALD, 1966).

Es ist nachgewiesen, daß der Zinkgehalt der Granulocyten mit der Reife der Zelle zunimmt, daß Promyeloblasten und Myeloblasten keine nachweisbaren Zinkmengen enthalten, und daß die Metamyelocyten, Juvenilen und Polymorphkernigen analog ihrem Reifegrad Zinkträger sind (SZMIGIELSKI and LITWIN, 1965). Bei Leukosen, welche sehr unreife Zellen aus dem Knochenmark ausschwemmen, wäre dies möglicherweise eine Erklärung für den sehr niedrigen Zinkgehalt der Leukocyten, nicht aber bei anderen Neoplasmen. Es wäre auch denkbar, daß die Störungen im Zinkstoffwechsel bedingt sind durch Störungen im Enzymhaushalt, die sich in quantitativen Änderungen mancher Spurenelemente wiederspiegeln, die als Kofaktoren enzymatischer Systeme Bedeutung haben. Das Spurenelement Zink findet sich in Zellen mit besonders reger enzymatischer Tätigkeit. Bereits 1919 konnte DELEZENNE ein Ansteigen des Zinkgehaltes neopla-

stischer Zellen nachweisen. Eine quantitative Verschiebung des Zinks zugunsten der neoplastisch veränderten Zellen ist jedoch kaum vorstellbar, zumal der Zinkgehalt der Erythrocyten nachgewiesenermaßen ansteigt,während er in neutrophilen Leukocyten schon bei malignen Tumoren geringer Ausdehnung absinkt. Eine endgültige Erklärung für dieses Verhalten kann bisher nicht gegeben werden.

Mit den Untersuchungen, die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen, sollte die Frage geklärt werden, ob bei bestimmten dermatologischen Erkrankungen mit der von McNARY angegebenen semiquantitativen histochemischen Methode - die ohne besondere Schwierigkeiten zur Routineuntersuchung werden könnte - eine deutliche Änderung des Zinkgehaltes der dafür spezifischen Granula neutrophiler Leukocyten feststellbar ist. Das wäre von Bedeutung, wenn sich zeigen würde, daß diese Änderung vorwiegend oder ausschließlich bei malignen Geschwülsten auftritt und insbesondere, wenn sie bereits zu Beginn maligner Degeneration und auch bei relativ langsam wachsenden und spät metastasierenden oder nur lokal destruierend wachsenden Tumoren nachweisbar wäre. Eine einfache Methode, die bei hoher Spezifität den Nachweis beginnender Malignität von Hautgeschwülsten ermöglichen würde, wäre zweifellos eine wertvolle Bereicherung unserer diagnostischen Verfahren.

2. METHODIK

Wir hielten uns an die von McNARY angegebenen Arbeitsvorschriften: Blutausstriche der untersuchten Personen werden luftgetrocknet und nach einer Stunde dreimal in zinkfreies destilliertes Wasser getaucht. Die jetzt hämolysierten Ausstriche werden schnell luftgetrocknet und 1o min. mit Dithizon-Azeton-Wasser (s.u.) gefärbt. Nach einigen Minuten schlägt die Farbe des Dithizon-Azeton-Wasser auf dem Objektträger von dunkelgrün in gelbbraun um. Die gefärbten Ausstriche werden dann erneut dreimal in destilliertes zinkfreies Wasser getaucht, danach mit wässriger Azur II-Lösung 15 min. gegengefärbt. Die Präparate werden in Glycerolgel eingebettet.

Notwendige Reagentien:

I. : o,o2 %iges Dithizon in reinem Azeton

II. : Zinkfreies Wasser, gewonnen aus dem Ionenaustauscher

III. : o,1 %ige wässrige Azur II-Lösung

Dithizon-Azeton-Wasser: o,o2 %iges Dithizon in Azeton (I) und zinkfreies Wasser (II) im Verhältnis 1,5 : 1.

Bei unseren Untersuchungen wurde sehr sorgsam darauf geachtet, daß keine Verschmutzung der Materialien möglich war.

Das Dithizon-Azeton-Wasser wurde nicht aufbewahrt, sondern stets zu den einzelnen Untersuchungen frisch angesetzt. Es hatte sich nämlich bei Voruntersuchungen gezeigt, daß diese Lösung, wenn sie im Kühlschrank in braunen Flaschen luftdicht abgestellt wurde (wie von Mc NARY angegeben), nach einigen Tagen eine geringe Entfärbung zeigte. Das zinkfreie Wasser wurde bei allen Versuchen frisch aus dem Ionenaustauscher entnommen. Die angegebenen Färbezeiten wurden immer exakt eingehalten. Die Auswertung erfolgte längstens einen Tag nach der Färbung. Bei gelungener Färbung sind die Granula der neutrophilen Granulocyten gelbbraun, bei hohem Zinkgehalt dunkelbraun, die Nuclei hellblau. Die Bewertung erfolgt in der Weise, daß für jeden einzelnen Leukocyten aufgrund der Zahl der gefärbten Granula und der Intensität der Färbung der Zinkgehalt abgeschätzt und in "Einheiten" festgelegt wird. Dabei werden für einen Leukocyten mit wenigen gefärbten Granula 1 "Einheit", für einen intensivst gefärbten Leukocyten 4 "Einheiten" registriert. Zwischenstufen werden je nach dem so abschätzbaren Zinkgehalt mit 2 oder 3 "Einheiten" bewertet (vgl. Abb. 1). Durch Beurteilung von jeweils 1oo Zellen und Addition der dabei bestimmten "Einheiten" erhält man die "Zink-Konzentrations-Rate (ZKR)", die ein relatives Maß für den Zinkgehalt der weißen Blutzellen ist. Normalerweise liegt die ZKR im Bereich von 18o

bis 23o Einheiten. 8 klinisch gesunde Versuchspersonen, bei denen wir zu Beginn unserer Untersuchungen die ZKR bestimmten, wiesen Werte zwischen 198 und 224 Einheiten auf.

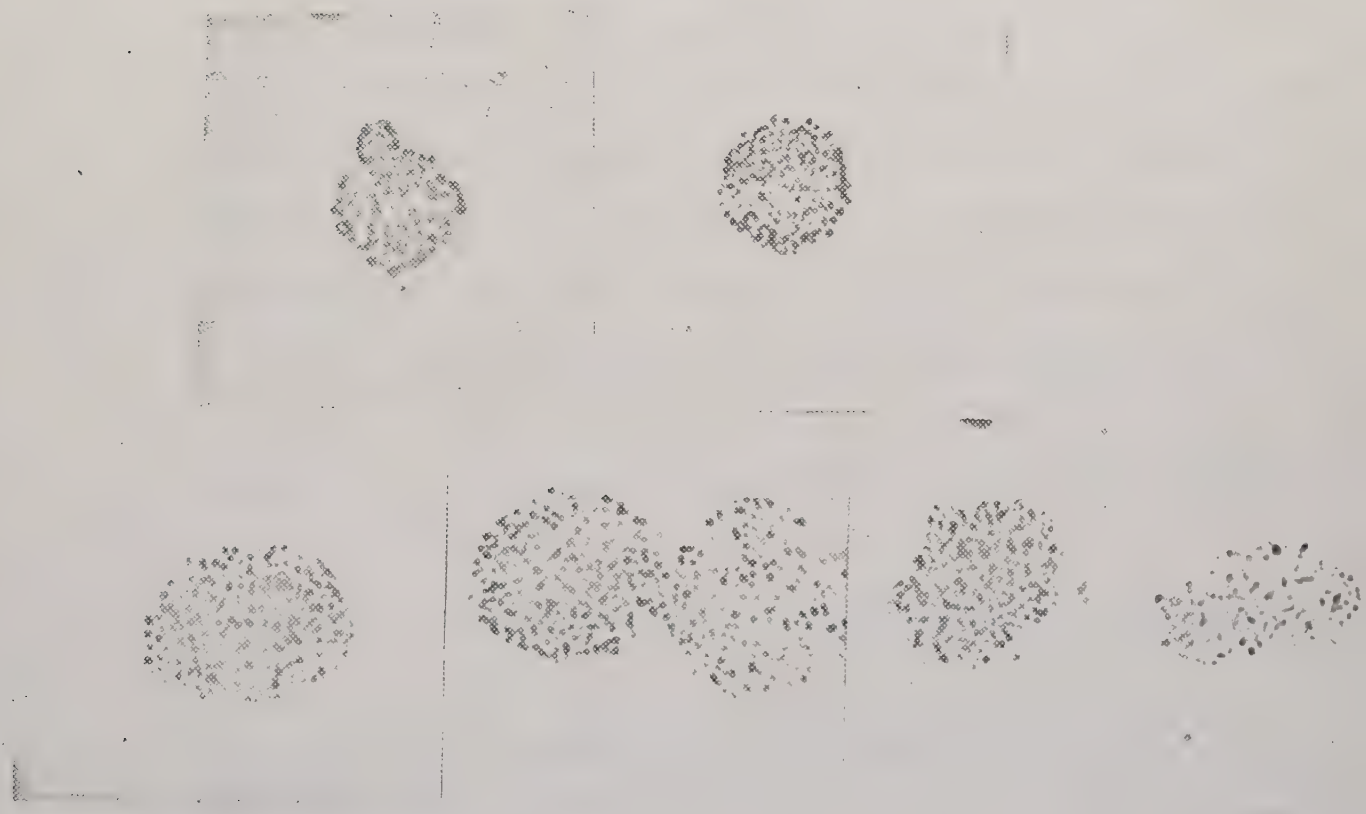

Abb. 1: Dithizon-gefärbte Leukocyten mit unterschiedlichem Zinkgehalt.
a: 4 "Einheiten; b: 3 "Einheiten; c: 2 "Einheiten;
d: li.: 2, E./re: 1 E; e: li.: 2 E./re: 1 E.

3. UNTERSUCHUNGSGUT

Untersucht wurden 112 Patienten verschiedener Altersklassen und beider Geschlechter, die wegen verschiedener Hauterkrankungen in der Universitätshautklinik Homburg/Saar stationär oder ambulant behandelt wurden. Besonderes Augenmerk wurde auf die Erfassung von Kranken mit Praecancerosen und malignen Hautgeschwülsten gerichtet. Aus weiter unten zu erörternden Gründen wurde auch eine größere Gruppe von Patienten mit Psoriasis untersucht. Die Patienten wurdennach ihrem Krankheitsbild in 7 Gruppen eingeteilt und die Ergebnisse für jede Gruppe in einer gesonderten Tabelle zusammengefaßt (Tab. 1 - 7):

Gruppe I : Psoriasis vulgaris und Erythrodermia psoriatica

Gruppe II : Verschiedene Hautkrankheiten (Vergleichsgruppe)

Gruppe III : Praecancerosen und Pseudocancerosen

Gruppe IV : Basaliom

Gruppe V : Carcinom spinocellulare; innere Carcinome und Leukosen

Gruppe VI : Mycosis fungoides

Gruppe VII : Malignes Melanom

Bei sämtlichen Patienten wurde überprüft und registriert, ob abgesehen von der dermatologischen Erkrankung Hinweise auf Krankheiten oder Störungen anderer Organe vorhanden waren und ob sich bei der BKS, im Differentialblutbild, bei der gelegentlich durchgeführten Elektrophorese oder sonstigen Laboruntersuchungen Besonderheiten zeigten, bei Carcinomen auch, ob und welche Therapie bereits erfolgt war. In den betreffenden Fällen wurde dies im Abschnitt Besonderheiten erwähnt.

4. ERGEBNISSE UND BESPRECHUNG

Die Resultate unserer Untersuchungen werden nachfolgend für die einzelnen Krankheitsgruppen gesondert dargestellt und besprochen. Die Gruppe I (s. Tab. 1) umfaßt 21 Patienten mit Psoriasis vulgaris beziehungsweise Erythrodermia psoriatica. Bei dieser Erkrankung hatten KOZLOWSKI, LITWIN und SITNIEWSKI (1967) erniedrigte Zinkwerte gefunden und ihre Ergebnisse mit denen von BRAUN-FALCO und RATHJENS - die bei Psoriasis einen erniedrigten Zinkgehalt der Epidermis festgestellt hatten - sowie PONOMAREWAS, der "observed a reduction of the zinc concentration in the blood of the patients with psoriasis" (zit. nach KOZLOWSKI et al.) verglichen. Wie die Tabelle zeigt, können wir die Befunde von KOZLOWSKI et al. nicht bestätigen. Bei unseren Untersuchungen zeigten nur zwei Patienten (I/2o; I/21) eine erniedrigte ZKR. Auch Patient Nr. 19, der neben einer Erythrodermia psoriatica an einer chronischen Polyarthritis und einem Diabetes mellitus litt, zeigte trotz hochpathologischem Albumin-Globulin-Quotienten, einem positiven Latextest und einer erheblich beschleunigten BKS bei zweimaliger Prüfung einen normalen Zinkgehalt der Granula. Auf die abweichenden Ergebnisse bei den Patienten Nr. I/2o und I/21 wird weiter unten noch eingegangen.

Tabelle 1: Ergebnisse der Bestimmung des Zinkgehaltes der Leukocyten bei 21 Patienten mit Psoriasis vulgaris beziehungsweise psoriatischer Erythrodermie (Gruppe I): Angabe der Zinkkonzentrations-Rate in "Einheiten".

Patient Nr.	Diagnose	ZKR	Besonderheiten
I/ 1	Psoriasis vulgaris	215	
I/ 2	Psoriasis vulgaris	2o5	
I/ 3	Psoriasis vulgaris	2o7	
I/ 4	Psoriasis vulgaris	229	
I/ 5	Psoriasis vulgaris	213	
I/ 6	Psoriasis vulgaris	22o	
I/ 7	Psoriasis vulgaris	2o4	
I/ 8	Psoriasis vulgaris	2oo	
I/ 9	Psoriasis vulgaris	2o5	
I/1o	Psoriasis vulgaris	2o1	
I/11	Psoriasis vulgaris	2o8	
I/12	Psoriasis vulgaris	211	
I/13	Psoriasis vulgaris	2o2	
I/14	Psoriasis vulgaris	2o8	
I/15	Psoriasis vulgaris	211	
I/16	Psoriasis vulgaris	2o1	
I/17	Psoriasis vulgaris	21o	
I/18	Psoriasis vulgaris	198	
I/19	Erythrodermia psoriatica, primär chronische Polyarthritis, Diabetes mellitus	197/2o5	Albumine 38,9 %, Globuline 61,1 %; Latex: +++; BKS 59/1o5
I/2o	Psoriasis vulgaris	137	am Untersuchungstag 39 °C Temperatur
I/21	Psoriasis vulgaris, Ulcus duodeni, Leberparenchymschaden	173	

Tabelle 2 zeigt die Resultate von 49 Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten die - wie die Psoriasis - nicht in einer Beziehung zum Krebs stehen. Eine Hauterkrankung, bei der die ZKR regelmäßig aus dem Bereich von 18o - 23o Einheiten herausfällt, konnten wir nicht feststellen. Das stimmt mit den Befunden früherer Untersucher überein (KOZLOWSKI, LITWIN and SITNIEWSKI). Bei Nr. II/44 - 49 handelt es sich um Patienten mit Diagnosen,bei denen in anderen Fällen eine normale ZKR gefunden wurde. Der erniedrigte Zinkgehalt kann also nur schwerlich dem dermatologischen Leiden zur Last gelegt werden. Die Fälle werden unten nochmals zusammenfassend besprochen.

Tabelle 2: Ergebnisse der Bestimmung des Zinkgehaltes der Leukocyten bei 49 Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten ohne Beziehung zu malignen Geschwülsten (Gruppe II) (Angaben wie in Tab. 1).

Patient Nr.	Diagnose	ZKR	Besonderheiten
II/ 1	mikrobielles Ekzem	2o4	
II/ 2	mikrobielles Ekzem	229	
II/ 3	mikrobielles Ekzem	2o1	
II/ 4	mikrobielles Ekzem	2o3	
II/ 5	mikrobielles Ekzem	22o	BKS 38/58
II/ 6	mikrobielles Ekzem, cardiale Decompensation	2o1	BKS 18/4o
II/ 7	generalisiertes mikrobielles Ekzem	21o	
II/ 8	generalisiertes mikrobielles Ekzem	19o	
II/ 9	superinfiziertes mikrobielles Ekzem	19o	
II/1o	tylotisch rhagadiformes Handekzem	214	
II/11	seborrhoisches mikrobielles Ekzem	2o8	
II/12	impetiginisiertes Ekzem	195	BKS 16/51, Eos. 21
II/13	endogenes Ekzem	214	
II/14	endogenes Ekzem	2o9	
II/15	endogenes Ekzem	2o2	
II/16	ekzematisierte Tinea mit Streureaktion	199	
II/17	Tinea corporis, unspezifischesUrethritis	212	
II/18	sekundär infizierte Tinea pedum, Streureaktion	2oo	
II/19	impetiginisierte Otitis, Streureaktion	2o7	
II/2o	Thrombophlebitis	195	

Fortsetzung Tabelle 2:

II/21	Thrombophlebitis, Ulcus cruris	22o	
II/22	Akne vulgaris	217	
II/23	Akne indurata	198	
II/24	Akne conglobata	2o5	
II/25	Akne conglobata	2o7	
II/26	Morbus Darier	2o5	
II/27	Lichen ruber der Unterlippe	19o	
II/28	Erythema exsudativum multiforme	198	
II/29	Dermatitis herpetiformis Duhring	189	
II/3o	Pemphigus seborrhoicus	195	
II/31	chronisch rezidivierende Urticaria (Schub!)	198	
II/32	chronisch rezidivierende Urticaria (kein Schub)	2o6	Eos. 6 %
II/37	chronisch rezidivierende Urticaria (kein Schub)	199	Eos. 8 %
II/34	chronisch rezidivierendes Quinckeödem	2o4	
II/35	akute Urticaria	2o9	
II/36	Ulcus cruris	234	
II/37	Dermatomyositis, z.B. Melkersson-Rosenthal-Syndrom, z.B. Quinckeödem	2o4	
II/38	Dermatomyositis	2o5	
II/39	Lupus Erythematodes disseminatus	23o	
II/4o	progressive Sklerodermie	197	
II/41	Dermatofibroma protuberans	195	
II/42	pseudoepitheliomatöse Epidermishyperplasie	198	histolog. kein Anhalt f. Malignität

Fortsetzung Tabelle 2:

II/43	Herpes zoster des 3. Trigeminusastes	18o	BKS 25/52
II/44	progressive Sklerodermie	15o	sehr schlechter AZ, Albumine 35,6 %, Globuline: 6,9 % 13,1 % 12,4 % 32,o % BKS 73/1o1, Hb 1o g%
II/45	mikrobielles Ekzem mit Streuphänomen, Zoster thoracicus	17o/161	BKS 45/1o2, Eos 11
II/46	kontaktallergisches Ekzem d. Hände u. Füße, Pyodermien, bullöses Erysipel	163	BKS 85/98
II/47	Pemphigus vulgaris	179	histaminrefraktäre Anacidität. Verdacht auf Neoplasma nicht bestätigt, BKS 8/2o
II/48	akute Dermatitis beider Unterschenkel, lat. Herzinsuffizienz, lat. Hypertonie	169	BKS 38/78
II/49	Erythrodermie, Prurigo simplex, spastische Bronchitis	16o	BKS 29/67, Eos 21 %

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse einiger Patienten mit Praecancerosen und Pseudocancerosen zusammengestellt. Alle 5 von uns untersuchten Fälle dieser Gruppe zeigen Normalwerte.

Tabelle 3: ZKR bei 5 Patienten mit Praecancerosen und Pseudocancerosen (Gruppe III).

Patient Nr.	Diagnose	ZKR	Besonderheiten
III/1	Keratoakanthom der Lippe	2o2	
III/2	Keratoakanthom	214	
III/3	praecanceröse Dyskeratose	197	
III/4	Morbus Bowen	195	BKS 18/36
III/5	Morbus Bowen	181	

Gesondert werden in Gruppe IV Patienten mit Basaliomen zusammengefaßt, da es sich hierbei ja nicht um ein Carcinom, sondern um einen nur lokal destruierend und infiltrierend wachsenden Tumor handelt. In 8 von 9 untersuchten Fällen zeigten sich auch hierbei Normalwerte. Bei Patient IV/9 handelt es sich um einen 8ojährigen Patienten in sehr schlechtem AZ.

Tabelle 4: ZKR bei 9 Patienten mit Basaliom (Gruppe IV)

Patient Nr.	Diagnose	ZKR	Besonderheiten
IV/1	Basaliom	19o	
IV/2	Basaliom	197	
IV/3	Basaliom	2o3	
IV/4	Basaliom	199	
IV/5	Basaliom	2o7	
IV/6	Basaliom	193	
IV/7	Basaliom	2o1	
IV/8	Basaliom	195	
IV/9	Basaliom	17o	schlechter AZ. BKS 39/7o

Tabelle 5 gibt eine Gegenüberstellung von Hautkrebsen mit zwei Fällen von fortgeschrittenen Carcinomen innerer Organe und zwei Fällen von Leukosen. Die Diagnosen waren histologisch gesichert; eine Metastasierung war bei den Hautcarcinomen nicht nachweisbar. Die Ergebnisse sind einheitlich. Beim Plattenepithelcarcinom der Haut ohne nachweisbare Metastasen waren keine auffälligen Veränderungen im Zinkgehalt der neutrophilen Leukocyten zu finden. Die Methode kann zur frühen Erkennung des primären Hautkrebses also keine Anwendung finden. Deutlich hingegen war das Absinken des Zinkgehaltes bei 2 Patienten mit inoperablen Bronchialcarcinomen und am augenscheinlichsten bei 2 Fällen mit Leukose bzw. Reticulosarkomatose, wie das schon mehrfach beschrieben wurde. Hier zeigt sich eine völlige Übereinstimmung mit den von KOZLOWSKI, LITWIN und SITNIEWSKI veröffentlichten Beobachtungen.

Tabelle 5: ZKR bei Patienten mit Carcinomen der Haut und innerer Organe sowie Leukosen

Patient Nr.	Diagnose	ZKR	Besonderheiten
V/1	Bowencarcinom	2o8	
V/2	Plattenepithelcarcinom-recidiv, Basaliom	186	BKS 32/5o
V/3	Plattenepithelcarcinom (Altershaut)	199	
V/4	Plattenepithelcarcinom	2o3	
V/5	Plattenepithelcarcinom	195	
V/6	Bronchialcarcinom in-operabel, multiple Naevi	142	BKS 72/1o3
V/7	Bronchialcarcinom in-operabel, Herpes simplex	125	BKS 94/128
V/8	Reticulosarkomatose mit generalisiertem Lymph-knotenbefall	1o7	Hb 9,6 g%, Ery 2,7 Mill., BKS 37/7c
V/9	chronische Myelose, Mye-loblastenleukämie	111	Hb 7,2 g%, ganz path Blutbild, BKS 15/42

Mittelstark erniedrigte ZKR zeigten sich auch bei 4 von 5 Fällen mit Mycosis fungoides (Gruppe VI). Bei 3 dieser Patienten hatte bereits eine Röntgenbestrahlung stattgefunden. In einem Fall war eine Leukocyten-Depression auf 3 ooo pro cmm eingetreten. Ein Ein fluß der Röntgentherapie dahingehend, daß die ZKR in den Normbereich zurückkehrte, war nicht zu beobachten.

Tabelle 6: ZKR bei 5 Patienten mit Mycosis fungoides

Patient Nr.	Diagnose	ZKR	Besonderheiten
VI/1	Mycosis fungoides, stad. infiltrativum	175	Temp. 37,8°C, BKS 2o/43
VI/2	Mycosis fungoides, stad. infiltrativum	169	BKS 17/4o
VI/3	Mycosis fungoides, stad. Tumorosum	173	reduzierter AZ, vorbehandelt mit Rö 8oo r; Leuko 3 ooo
VI/4	Mycosis fungoides, stad. tumorosum	159	BKS 21/35, vorbehandelt mit 1 2oo r
VI/5	Mycosis fungoides, stad. praemycoticum	186	BKS 8/14, vorbehandelt mit 2 4oo r

Die Ergebnisse von 14 Patienten mit malignen Melanomen gibt die Tabelle 7 wieder.

Die Patienten VII/1 bis VII/6, bei denen eine Metastasierung nicht nachweisbar war, waren bereits operiert und kamen zur Nachschau. Die Zeit seit der Operation ist in der Tabelle angegeben. In allen Fällen war die Thormälen-Probe negativ, die BKS war teilweise mittelstark beschleunigt. Nur bei einer Patientin, bei der vor einem Jahr ein Carcinom der Portio uteri entfernt worden war, fanden wir einen deutlich erniedrig

ten Zinkgehalt. Möglicherweise ist dieser erniedrigte Zinkwert einer Veränderung zur Last zu legen, die vom ehemals operierten malignen Melanom unabhängig ist. Die Patienten VII/7 bis VII/14 waren zur Zeit unserer Untersuchung noch nicht vorbehandelt. Bei Nummer 7 bis 9 waren keine regionären Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen festzustellen, der Thormälen war negativ, die BKS bis mittelstark beschleunigt. Es zeigten sich bei diesen 3 Patienten mittelstark erniedrigte Zinkwerte.

Bei den Patienten VII/1o bis VII/12 war ein regionärer Lymphknotenbefall nachgewiesen (Laborergebnisse s. Tab. 7). In diesen Fällen war die Zinkkonzentration erheblich erniedrigt. Noch auffälliger war dies bei den Patienten VII/13 und VII/14, bei denen bereits eine Fernmetastasierung stattgefunden hatte und die in sehr schlechtem Allgemeinzustand waren.

Insgesamt ergibt sich der Eindruck, daß beim malignen Melanom der Zinkgehalt der neutrophilen Leukocyten in zunehmendem Maß mit zunehmender Metastasierung sinkt. Der Abfall der ZKR scheint jedoch auch hier nicht schlagartig mit beginnender Malignität einzutreten, sondern allmählich und fortschreitend. Für eine Frühdiagnose ist unsere Methode also auch bei dieser Geschwulst kein brauchbares Hilfsmittel.

Tabelle 7: ZKR bei 14 Patienten mit malignem Melanom (Gruppe VII)

Patient Nr.	Diagnose	ZKR	Besonderheiten
VII/1	Zustand nach OP eines malignen Melanoms, OP 1963, danach Rö 8 ooo r 1967 Plattenepithelcarcinom d. Portio uteri excidiert	155	Th. neg.)+, keine LK nachweisbar
VII/2	Zustand nach OP eines malignen Melanoms vor 1 Jahr	193	Th. neg., BKS 42/76
VII/3	Zustand nach OP eines malignen Melanoms vor 1 Jahr	2o9	Th. neg.
VII/4	Zustand nach OP eines malignen Melanoms vor 2 Jahren	183	Th. neg.
VII/5	Zustand nach OP eines malignen Melanoms vor 1 Jahr	2o1	Th. neg., keine LK nachweisbar, BKS 11/28
VII/6	Zustand nach OP eines malignen Melanoms vor 2 Jahren	193	Th. neg.
VII/7	Malignes Melanom, kein LK-Befall nachweisbar	179	Th. neg., BKS 1o/27
VII/8	Malignes Melanom, kein LK-Befall nachweisbar	157	Th. neg., BKS 11/28
VII/9	Malignes Melanom, kein LK-Befall nachweisbar	16o	Th. neg., keine Fern metastasen nachweisbar, BKS 15/31
VII/1o	Malignes Melanom, histologisch nachgewiesene Metastasen entlang Gefäßstrang	172	Th. neg., keine Fernmetastasen nachweisbar, BKS 8/19
VII/11	Malignes Melanom, histologisch nachgewiesene Metastasen d. regionären Lymphknoten	121/135	Melanin +, keine Fe metastasen nachweisbar, Fe 5o %, BKS 2o/47

Fortsetzung der Tabelle 7:

VII/12	Malignes Melanom, histologisch regionäre LK-Metastasen	159	Th. neg., keine Fernmetastasen nachgewiesen, Fe 65 %, BKS 25/5o
VII/13	Malignes Melanom, Fernmetastasen	1o6	Melanin +, Fe 4o %, BKS 42/78
VII/14	Malignes Melanom, Fernmetastasen	1o4/117	Melanin +, Fe 47 %, BKS 52/113

)+ Th. = Thormälen-Probe

In Tabelle 8 sind noch einmal die Patienten zusammengefaßt, die deutlich von der Norm abweichende Werte zeigten, obwohl ein malignes Geschehen nicht nachweisbar war. Bei anderen Patienten mit entsprechenden dermatologischen Diagnosen hatten wir eine normale ZKR gefunden, so daß in den Fällen der Tabelle 8 das Absinken des Zinkgehaltes der Leukocyten nicht den Hautleiden zur Last gelegt werden kann.

Tabelle 8: Zusammenstellung der Fälle mit erniedrigter ZKR, bei denen Hinweise auf maligne Geschwülste nicht gefunden wurden.

Patient Nr.	Diagnose	ZKR	Besonderheiten
I/2o	Psoriasis vulgaris	137	An diesem Tag 39°C Temperatur
I/21	Psoriasis vulgaris, Ulcus ventriculi, Leberparenchymschaden	173	
II/45	Mikrobielles Ekzem mit Streuphänomen, Zoster thoracicus	161/17o	BKS 45/1o2, Eos. 11 % Album. 47 %, Glob. 5,5 %, 8,5 %, 7,8 %, 31,2 %
II/46	Kontaktallergisches Ekzem d. Hände u. Füße, Pyodermien, bullöses Erysipel	163	BKS 85/98
II/48	Akute Dermatitis beider Unterschenkel, latente Herzinsuffizienz, latente Hypertonie	169	BKS 38/78
II/49	Erythrodermie, Prurigo simplex, spastische Bronchitis	16o	BKS 29/67, Eos. 21 %
II/47	Pemphigus vulgaris	179	Histaminrefraktäre Anacidität, Verdacht auf Neoplasma nicht bestätigt, BKS 8/2o
II/44	Progressive Sklerodermie	15o	Sehr schlechter AZ, Hb 1o g%, BKS 73/1o1, Alb. 35,6 %, Glob. 6,9 %, 13,1 %, 12,4 %, 32,o %
IV /9	Basaliom	17o	BKS 39/7o

Bei 2 Patienten aus Tabelle 8 (II/45 u. II/49) ist eine Eosinophilie auffällig. Aber auch bei einem Patienten mit normalem Zinkgehalt (II/12) waren die Eosinophilen auf 21 % erhöht, und es ergab sich kein Hinweis dafür, daß bei allergischen Erkrankungen (Urticaria, Quincke-Ödem) die ZKR absinkt. Auch andere von uns berücksichtigte Laborwerte - insbesondere die Elektrophorese - lassen eine Beziehung zum Zinkgehalt der Leukocyten nicht erkennen. Es ist jedoch auffällig, daß in 7 der 9 Fälle mit erniedrigter ZKR ohne Hinweis auf Malignome eine zum Teil erheblich erhöhte BKS aufwiesen. Sicher besteht auch zwischen der BKS und dem Zinkgehalt der spezifischen Granula der neutrophilen Leukocyten keine regelmäßige Beziehung, da auch bei Patienten mit normaler ZKR, wie in den Tabellen angegeben, die BKS teilweise beschleunigt war. Wir haben aber den Eindruck gewonnen, daß bei einer Allgemeininfektion mit erhöhter BKS und bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand der Zinkgehalt absinken kann. Auffällig niedrig ist der Wert bei Patient Nr. I/2o, der am Untersuchungstag 39°C Temperatur hatte.

Wir waren, in Übereinstimmung mit anderen Autoren, von einer normalen Zinkkonzentrationsrate von 18o bis 23o Einheiten ausgegangen, hatten Alter und Geschlecht bei unserer Auswertung zunächst berücksichtigt, jedoch in den Tabellen

nicht erwähnt, da diese Faktoren keinen erkennbaren Einfluß ausübten. Generell erniedrigte Zinkwerte zeigten sich bei der Mycosis fungoides (Gruppe VI) und bei malignem Melanom mit Metastasierung (Gruppe VII). Je weiter diese Krankheiten vorgeschritten waren, desto deutlicher wurde das Absinken der ZKR. Beim malignen Melanom zeigte sich parallellaufend ein Absinken des Serumeisens.

Ansonsten wurde in unseren Untersuchungen keine Hauterkrankung gefunden, die mit Regelmäßigkeit eine Veränderung des Zinkgehaltes der Granula der neutrophilen Leukocyten zeigte. Dies gilt auch für die Psoriasis vulgaris, die häufiger untersucht wurde, da KOZLOWSKI, LITWIN und SITNIEWSKI die Vermutung ausgesprochen hatten, daß bei dieser Erkrankung der Zinkgehalt der Granula abnimmt. Besondere Beachtung schenkten wir den Praecancerosen, Basaliomen und Hautkrebsen, bei welchen kein Lymphknotenbefall nachweisbar war. Diese betreffenden Diagnosen waren stets histologisch gesichert. Es konnte bei diesen Erkrankungen kein deutliches Abweichen von der Norm festgestellt werden. Daß die von McNARY 1957 beschriebene einfache semiquantitative Methode zur Frühdiagnose des Hautkrebses verwendet werden kann, oder gar den Übergang von der Praecancerose zum Carcinom erkennen läßt, wie es von BRUNNER und FRÜHWALD für Krebse

im Bereich der HNO behauptet wird, konnten wir nicht bestätigen. Deutlich erniedrigte ZKR zeigten 2 aus Vergleichsgründen untersuchte Kranke mit inoperablem Bronchialcarcinom, bei denen bereits eine Metastasierung stattgefunden hatte. Das stimmt mit den Angaben von SZMIGIELSKI und LITWIN überein. Am deutlichsten waren die Veränderungen bei je einem Patienten mit fortgeschrittener Leukose beziehungsweise Reticulosarkomatose, was gleichfalls in Übereinstimmung mit älteren Beobachtungen steht.

In einigen Fällen hatte sich ein erniedrigter Zinkgehalt gefunden, ohne daß ein neoplastisches Geschehen nachweisbar war. Es ist auffällig, daß bei mehreren dieser Patienten ein akuter Infekt mit stark erhöhter BKS vorlag. Möglicherweise ist in diesen Fällen der Abfall der ZKR darauf zurückzuführen, daß bei akuten Infekten eine vermehrte Ausschwemmung noch jugendlicher Leukocyten aus dem Knochenmark stattfindet, die nachgewiesenermaßen weniger Zink enthalten. Unabhängig davon, ob diese Erklärung zutrifft, verdient festgehalten zu werden, daß es zu einem unspezifischen - nicht durch das Bestehen eines malignen Tumors verursachten - Absinken des Zinkgehaltes der Leukocyten kommen kann.

Insgesamt ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß das Verfahren der semiquantitativen Zinkbestimmung in Leukocyten - wie es von Mc NARY angegeben wurde - für die Frühdiagnose von Hautkrebsen einschließlich des malignen Melanoms nicht geeignet ist. Zu einem Absinken der Zinkkonzentration, das pathognomonisch für einen malignen Tumor sein soll, kommt es - wenn man von der Mykosis fungoides absieht - bei malignen Geschwulstkrankheiten der Haut erst nach erfolgter Metastasierung. Darüber hinaus schränkt das Vorkommen unspezifisch erniedrigter Zinkkonzentrationsraten den Wert der Methode ein.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir bestimmten nach der Methode von Mc NARY semiquantitativ den Zinkgehalt der spezifischen Granula der neutrophilen Leukocyten bei 112 Patienten mit verschiedenen Hauterkrankungen, insbesondere bei der Psoriasis, bei Praecancerosen und bei neoplastischen Erkrankungen. Die Zinkkonzentrationsrate war gegenüber der Norm eindeutig erniedrigt bei allen Kranken mit malignen Melanomen, bei denen bereits eine Metastasierung stattgefunden hatte, und bei der Mycosis fungoides. Bei Melanomen ohne Metastasen und bei allen übrigen untersuchten Hauterkrankungen, einschließlich der Psoriasis, den Praecancerosen, dem Basaliom und den Plattenepithelcarcinomen (bei denen noch kein Lymphknotenbefall nachweisbar war) wurden Werte im Normbereich gefunden. Eine Frühdiagnose des Hautcarcinoms kann mit der geprüften Methode nicht gestellt werden. Ein erniedrigter Zinkgehalt der Leukocyten ist nicht spezifisch für das Vorliegen einer malignen Geschwulst. Bei akuten Infekten mit stark erhöhter BKS scheint es ebenfalls zu einem Absinken des Leukocytenzinks zu kommen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BRAUN-FALCO, O. u. B. RATHJENS : Histochemische Untersuchungen über das Verhalten von Zink in der Haut bei Psoriasis und anderen Hauterkrankungen. Derm.Wschr. 134 (1956): 837 - 841

2. BRUNNER, E. u. U. FRÜHWALD : Die Bestimmung des Zinkgehaltes der Leukocyten als Möglichkeit der Frühdiagnose des Karzinoms. Wien. klin. Wschr. 78 (1966): 33 - 34

3. DENNES, E., R. TUPPER a. A. WORMALL : Zinc content of erythrocytes and leukocytes of blood from normal and leukaemic subjects. Biochem. J. 78 (1961): 578 - 587

4. DENNES, E., R. TUPPER a. A. WORMALL : Studies of zinc in blood; transport of zinc and incorporation of zinc in leukocytes. Biochem. J. 82 (1962): 466 - 476

5. DELEZENNE, C. : Le zinc constituant cellulaire de l'organisme animal; sa présence et son rôle dans le venin des serpents. Ann. Inst. Pasteur 33 (1919): 68 - 136

6. GIBSON, J.G., B.L. VALLEE, R.G. FLUHARTY a. E. NELSON : Studies of zinc content of leukocytes in myelogenous leukemia. Acta Unio intern. contra cancrum 6 (1950): 1102 - 1107

7. KOZLOWSKI, J., J. LITWIN a. S. SITNIEWSKI : A histochemical study of the granulocyte zinc content in cutaneous neoplasia and in skin reactions to internal malignancy. Acta derm.-venereol. 47 (1967): 269 - 274

8. MAGER, M., W.F. Mc NARY a. F. LIONETTI : The histochemical detection of zinc. J. Histochem. and Cytochem. 1 (1953): 493 - 5o4

9. NARY Mc, W.F. : Dithizone staining of myeloid granules. Blood 12 (1957): 644 - 648

1o. SZMIGIELSKI, S. a. J. LITWIN : The histochemical demonstration of zinc in blood granulocytes. The new test in diagnosis of neoplastic diseases. Cancer 17 (1964): 1381 - 1384

11. SZMIGIELSKI, S. a. J. LITWIN : The histochemical study of zinc content in granulocytes in normal adults and in hematologic disorders. Blood 25 (1965): 56 - 62

12. WOLFF, H.P. : Untersuchungen über die Bestimmung von Zink mit Dithizon in biologischen Präparaten. Biochem. Z. 325 (1954): 267 - 279

13. WOLFF, H.P. : Untersuchungen zur Pathophysiologie des Zinkstoffwechsels. Klin.Wschr. 34 (1956): 4o9 - 418

Herrn Professor Dr. F. NÖDL danke ich für die Erlaubnis, in seiner Klinik meine Arbeit auszuführen.
Das Thema der Arbeit stammt von Herrn Privatdozenten Dr. H. ZAUN. Er war am Verlaufe der Arbeit immer außerordentlich interessiert und stand bei auftretenden Fragen und Schwierigkeiten jederzeit mit Rat und Tat zur Seite, wofür ich ihm sehr zu Dank verpflichtet bin.

LEBENSLAUF

Am 6. 1. 1942 wurde ich, Siegfried Robert Gall, als Sohn des Engelbert Gall und seiner Ehefrau Julie, geb. Heidenreich in Hohenelbe/CSSR, geboren.

Nach der Ausweisung der Familie 1945 besuchte ich von 1947 bis 1952 die Volksschule erst in Hauswalde/Krs. Kamenz, dann in Schömberg/Krs. Balingen, anschließend die humanistischen Gymnasien in Rottweil a.N. und Freiburg/Br., wo ich im Frühjahr 1961 das Reifezeugnis erwarb. Nach einem Semester Naturwissenschaften immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, an welcher ich 1963 das Vorphysikum, 1965 das Physikum und im Sommer 1968 das Staatsexamen ablegte.

Anschließend war ich an der Universitätshautklinik in Homburg/Saar, dann im Städtischen Krankenhaus Löffingen/Schwarzwald als Medizinalassistent tätig.